

Nove mogućnosti liječenja „suhe” senilne makularne degeneracije

Novel possibilities in treatment of dry age-related macular degeneration

Tea Čaljkušić-Mance^{1*}, Zvezdana Alpeza-Dunato¹, Tamara Mišljenović-Vučerić¹,
Renata Gržetić-Lenac¹, Ivan Brumini²

Sažetak: Senilna makularna degeneracija (engl. *age-related macular degeneration*; AMD) jedan je od najvažnijih uzroka gubitka centralnog vida kod starije populacije. Dijelimo je na „vlažnu” i „suha” formu, ovisno o prisutnosti koroidne neovaskularizacije (engl. *choroidal neovascularization*; CNV). Do sada nijedna terapija nije potvrđena i odobrena za liječenje geografske atrofije (engl. *geographic atrophy*; GA), najtežeg oblika „suhog” AMD-a, jer nije bilo moguće popraviti oštećenja retinalnog pigmentnog epitela (engl. *retinal pigment epithelium*; RPE) i fotoreceptora. Liječenje se svodilo na pokušaje zaustavljanja progresije oboljenja i širenja geografske atrofije. Namjera ovog članka je prikazati podatke novijih dovršenih i tekućih kliničkih ispitivanja s naglaskom na mjesto djelovanja potencijalnih lijekova. Danas su nam dostupne brojne nove dijagnostičke metode koje nam omogućavaju bolje praćenje morfoloških promjena mrežnice, RPE-a i žilnice, kao i širenja područja atrofije. Oksidativni stres, kronična upala, insuficijentni koroidalni protok krvi te depoziti lipofuscina za koje se pretpostavlja da bi imali važniju ulogu u razvoju bolesti predstavljaju potencijalne mete za djelovanje lijekova. Velik je broj tekućih studija koje istražuju moguća rješenja, kao što su protuupalni i neuroprotektivni lijekovi te matične stanice, dok će samo neki od lijekova biti dostupni na tržištu i pružiti nadu pacijentima za očuvanje centralnog vida, pa ih je potrebno dugoročno pratiti. Uključiti treba i tretman ispodpraznim i mikropulsnim laserom koji je kod nekih oboljenja mrežnice pokazao određene rezultate u revitalizaciji tkiva, a koji koristimo i na našoj Klinici, te su prvi kratkoročni rezultati skromni ali ohrabrujući i zahtijevaju daljnje tretmane i praćenje.

Ključne riječi: geografska atrofija; makularna degeneracija; matične stanice; neuroprotektivni lijekovi; protuupalni lijekovi; retinalni pigmentni epitel

Abstract: Age-related macular degeneration (AMD) is one of the most important cause of central vision lost in elderly. AMD is “wet” or “dry”, depending on choroidal neovascularization (CNV) presence. Currently, no treatment is approved for geographic atrophy (GA), late form of “dry” AMD because of impossibility to restore retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptors. So, all earlier treatment only tried to slow down disease and spreading of GA. This review focuses on current data about potential targets for therapies evaluated in novel clinical trials. Novel diagnostic tools are available today for better monitoring of morphological changes in retina, RPE and choroid and spreading of atrophy zone. Several pathways, including oxidative stress, deposits of lipofuscin, chronic inflammation and choroidal blood flow insufficiency, seem to play an important role in the pathogenesis of “dry” AMD and represent possible targets for new therapies. A great number of treatment for GA such as anti-inflammatory agents, neuroprotective agents and stem cells are under investigation with promising results in preliminary study, and only few will enter the market. Besides them we need to mention subthreshold and micropulse laser treatment with ability to revitalize tissue. We, also, used them on our Eye clinic with “short-term” follow-up and modest but encouraging results, so we need other studies with “long-term” follow-up.

Key words: anti-inflammatory agents; geographic atrophy; macular degeneration; neuroprotective agents; retinal pigment epithelium; stem cells

¹ Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

² Katedra za anatomiju i fiziologiju, Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Tea Čaljkušić-Mance, dr. med., spec. oftalmolog
Klinika za oftalmologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: teamance@hotmail.com;
teamance7@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Senilna makularna degeneracija (engl. *age-related macular degeneration*; AMD) jedan je od najvažnijih uzroka gubitka centralnog vida kod starije populacije razvijenih zemalja¹. Degenerativna bolest centralnog dijela mrežnice multifaktorijske je etiologije s tim da najvažniju ulogu imaju genetski faktori i utjecaj okoliša². Dijelimo je na „vlažnu“, neovaskularnu i „suhu“ formu, ovisno o prisutnosti koroidne neovaskularizacije (engl.

Geografska atrofija (engl. *geographic atrophy*; GA), terminalna forma „suhog“ senilne makularne degeneracije (engl. *age-related macular degeneration*; AMD), progresivna je bolest i za sada nema odobrenog lijeka. U tijeku je više studija s ciljem pronalaženja učinkovite terapije za sprječavanje povećanja područja atrofije, izbjegavanje razvoja teže forme bolesti te očuvanja vidne funkcije.

choroidal neovascularization; CNV). Početne i umjerene faze AMD-a obilježene su depozitima druze i/ili alteracijama retinalnog pigmentnog epitela (engl. *retinal pigment epithelium*; RPE) u makularnom području, a bez značajnijih poremećaja vidne oštine³. U kasnim stadijima bolesti AMD može uznapredovati u geografsku atrofiju (engl. *geographic atrophy*, GA) (slika 1) ili u vlažni, neovaskularni oblik AMD-a. GA je rjeđi od neovaskularnog AMD-a i odgovoran je za 10 – 20 % slučajeva sljepoće zbog tog oboljenja te zahvaća više od 5 milijuna ljudi u svijetu⁴. Glavno obilježje neovaskularnog oblika je CNV. GA predstavlja oštro ograničeno okruglo ili ovalno područje hipopigmentacije ili vidljivog nedostatka RPE-a, gdje su koroidalne krvne žile vidljivije nego u okolnom području, a koje u promjeru obuhvaća najmanje 175 mikrometara⁵. Posljednjih godina u kliničku praksu uvedena je primjena intravitrealnih injekcija antivaskularnog endotelijalnog faktora rasta (engl. *antivascular endothelial growth factor*, anti-VEGF), što je pratio i razvoj novijih lijekova koji su ciljali pojedine segmente puta nastajanja neovaskularizacije, što je dovelo do revolucije u liječenju neovaskularne forme AMD-a⁶⁻⁹. Do sada nijedna terapija nije potvrđena i odobrena za lije-

čenje GA-a, najtežeg oblika „suhog“ AMD-a, jer nije bilo moguće popraviti oštećenja RPE-a i fotoreceptora. Liječenje se svodilo na pokušaje zastavljanja progresije oboljenja i širenja geografske atrofije.

Ovaj pregled usredotočen je na najnovije mogućnosti liječenja „suhog“ AMD-a vezano uz dovršene i tekuće kliničke studije¹⁰⁻¹².

DEFINICIJA

Geografska atrofija definirana je kao oštro ograničeno okruglo ili ovalno područje hipopigmentacije ili vidljivog nedostatka RPE-a, gdje su koroidalne krvne žile vidljivije nego u okolnom području, a koje u promjeru obuhvaća najmanje 175 mikrometara (slika 1)⁵. U ovom času nema internacionalnog konsenzusa minimalnog limita dijametra za dijagnozu geografske atrofije, pa neke studije, npr. CAPT (engl. *Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial*) i AREDS2 (engl. *Age-Related Eye Disease Study*) navode kao minimum 250 odnosno 433 mikrometara¹². Dodatno, prilikom određivanja težine stadija bolesti prema AREDS klasifikaciji, za pacijenta se smatra da ima uznapredovalu formu AMD-a samo ako GA uključuje centar makule odnosno foveu centralis¹³. U klasifikacijskom sistemu Beckmanove inicijative za makularna istraživanja prisutnost bilo kakvog GA-a, bez obzira na lokaciju, predstavlja dokaz uznapredovalog oblika bolesti¹⁴. Ako se na jednom oku paralelno pojave GA i CNV, smatra se da se radi o neovaskularnom obliku bolesti¹⁵.

EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Globalna prevalencija GA-a je 0,66 % u svim dobnim skupinama, ali iznosi 0,34 % između 65. i 74. godine, 1,3 % između 75. i 84. godine i 4,4 % kod ljudi preko 85 godina. Povećava se na 22 % nakon 90 godina života¹⁶. Recentna metaanaliza zasnovana na podacima iz Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States of America*, USA) pokazuje da incidencija GA-a i neovaskularnog AMD-a (engl. *neovascular age-related macular degeneration*; nAMD) iznosi 1,9 i 1,8 na 1000 Amerikanaca, bijelaca, starijih od 50 godina. Prevalencija za obje forme AMD-a je usporedna kroz sve dobne skupine¹⁷.

Za osobe s blagim ili intermedijarnim AMD-om 15-godišnja kumulativna incidencija nAMD-a približno je 2.0 %, a za progresiju u čisti GA otprilike 1,3 %¹⁸. Za GA, kao i sve ostale forme AMD-a, najvažniji faktori rizika su dob, genetska podloga i pušenje^{16,19}. Prema AREDS studiji, GA je također povezan s većim indeksom tjelesne mase (engl. *body mass index*; BMI), uzimanjem blokatora kalcijevih kanala i beta blokera, ne uzimanjem hormonskih nadomjestaka (žene), svjetlijom bojom šarenice i nižim obrazovanjem^{17,18,20,21}. U Rotterdam i Beaver Dam Eye Study serumski HDL (engl. *high-density lipoprotein*) kolesterol je direktno povezan s GA-om, dok veza nije nađena u studiji Blue Mountains Eye Study²². U istoj studiji dijabetes i omjer totalni/HDL kolesterol povezan je s povećanim rizikom od GA-a. Kako sustav komplemента ima važnu ulogu u ovom oboljenju, komplement faktor H (engl. *complement factor H*; CFH) gen lociran na kromosomu 1q32 i druge komponente komplemента, kao CFB, CFI, C2 i C3 uključeni su u razvoj obje forme AMD-a²³⁻²⁵.

PATOLOGIJA

Termin „suhi“ AMD uobičajeno pokriva širok spektar promjena očne pozadine koje uključuju pojavu druza, pregrupacije pigmenta i pojavu „krpica“ atrofije mrežnice¹⁴.

Prema AREDS studiji prijelomna točka koja vodi do GA-a je napredovanje velikih druza do hiperpigmentacije, a nakon toga postepenom regresijom druza, hipopigmentacijom i neizbježnom smrću stanica RPE-a, što je praćeno razvojem atrofije pojedinih područja retine poglavito u makuli i atrofije podležeg koriokapilarisa. Razvoj promjena može trajati duže od šest godina²⁶⁻²⁸. Inicijalno pojavljivanje GA-a uobičajeno je nakon pet do šest godina postojanja velikih ili konfluentnih druza (> 125 µm) i hiperpigmentacije, dok u kombinaciji konfluentnih druza i hipopigmentacije taj period iznosi dvije godine i šest mjeseci¹⁰. Prisutnost velikih konfluentnih druza signifikantan je rizikni faktor za razvoj GA-a²⁹. Druze su pronađene kod 100 % pacijenata koji su kasnije razvili GA; druze > 125 µm, konfluentne druze i hiperpigmentacija bili su prisutni u > 90 % očiju s GA-om, a druze > 250 µm i hipopigmentacija kod > 80 % očiju³⁰. Veća prevalencija retikularnih pseudodru-

za (engl. *reticular pseudodrusen*; RPD) zabilježena je kod pacijenata s GA-om u usporedbi s ranim i intermedijarnim AMD-om. Ujedno, prisutnost RPD-a predstavlja značajan čimbenik rizika za progresiju AMD-a^{31,32}.

Većina histopatoloških studija ukazuje da su stanice RPE-a primarna meta za GA, te da je njihova smrt uzrok atrofije podležeg koriokapilarisa^{33,34}. Autofluorescentni pigmenti kao što je lipofuscin, koji se akumulira u RPE stanicama, pridonosi smanjenju stanične funkcije, degeneraciji i posljedičnom GA-u³⁵. Pored RPE stanica koje su najjače zahvaćene promjenama, vanjski nuklearni sloj također je teško pogođen putem disfunkcije i smrti fotoreceptora, s tim da je vjerojatna prvenstvena zahvaćenost štapića^{36,37}. Mehanizam stanične smrti kod RPE-a najbolje je proučen u graničnoj zoni, u kojoj lipofuscin može zauzeti 30 % stanice RPE-a te interferirati sa staničnim metabolizmom uzrokujući staničnu smrt. Ti mehanizmi uključuju upalu i oksidativni stres³⁸⁻⁴¹.

DIJAGNOSTIKA I PRAĆENJE

GA za početak razlikujemo od ostalih oblika AMD-a indirektnom biomikroskopijom i fundus fotografijom u boji (engl. *color fundus photography*; CFP) (slika 1)¹⁰. Definicija GA-a zasniva se na kliničkom pregledu i histopatološkom nalazu koji pokazuje klinički vidljive zone atrofije koje karakterizira stanična smrt RPE-a, vanjske neurosenzorne mrežnice i koriokapilarisa.

Sve te morfološke promjene mrežnice, RPE-a i žilnice prikazuju se i prate osim CFP-om i ostalim modernim *in vivo* dijagnostičkim pretragama, kao što su fundus autofluorescencija (engl. *fundus autofluorescence*; FAF), optička koherentna tomografija (engl. *optical coherence tomography*; OCT) i novija optička koherentna tomografija angiografija (engl. *optical coherence tomography angiography*; OCTA)^{10,42,43}.

Fundus fotografija u boji (CFP)

CFP ima ograničene mogućnosti otkrivanja i praćenja progresije atrofičnih zona. Tipično se prikazuje dobro ograničena ovalna zona atrofije RPE-a s oštro ograničenim rubovima i pojačanom vidljivošću koroidalnih krvnih žila te obično pošteđena fovea sve do terminalnog stadija (slika 1).



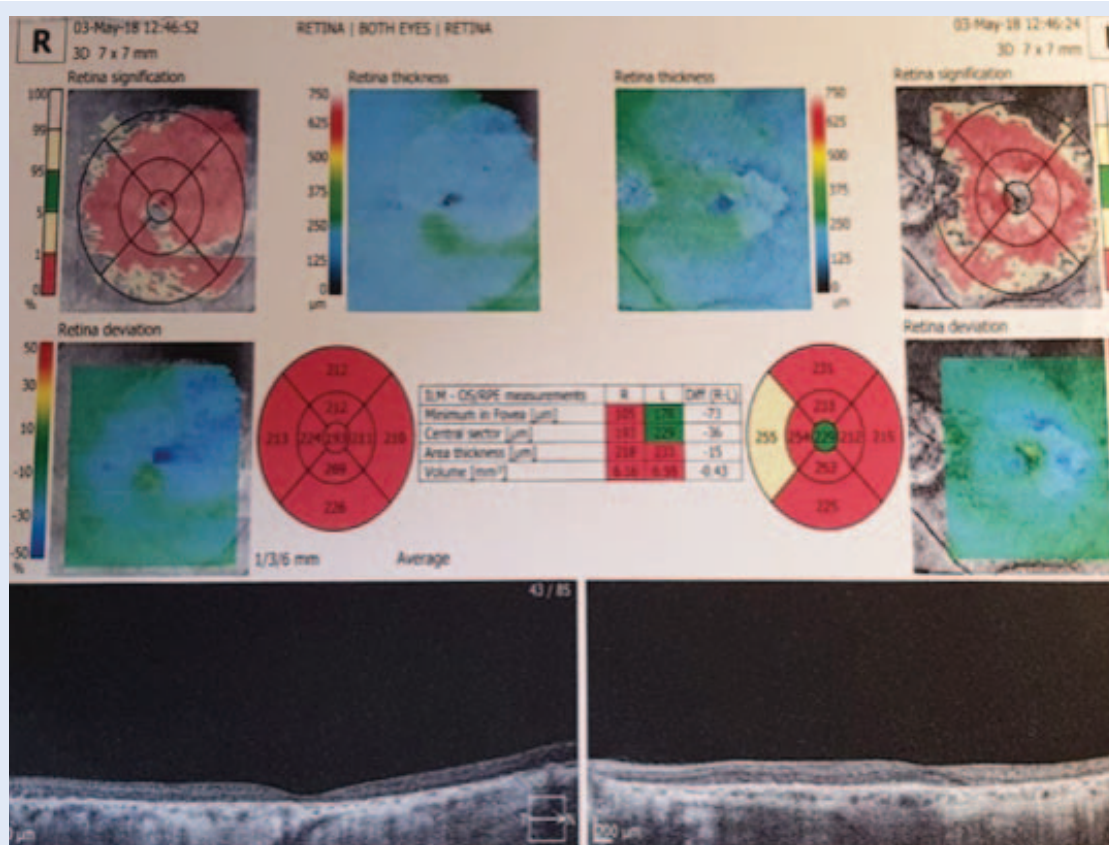
Slika 1. Geografska atrofija – fundus fotografija u boji

Optička koherentna tomografija (OCT)

OCT se trenutno sve više koristi u kliničkoj praksi kao standard za dijagnostiku i praćenje „suhog“ AMD-a stoga što omogućava izvrsnu vizualizaciju, mjerenje i monitoring retinalnih slojeva, RPE-a, hiperreflektivnih fokusa (engl. *hyperreflective foci*;

HRF), područja s GA-om i druža⁴⁴⁻⁴⁷. OCT prikazuje svih 10 slojeva mrežnice u makuli te daje uvid i u neke promjene žilnice.

OCT prikazuje stanjenje hiperreflektivnog vanjskog sloja, što korespondira s atenuacijama RPE/Bruch's kompleksa i dublju hiperrefleksivnost zbog gubitka vanjskih slojeva, uključujući fotoreceptore^{48,49} (slika 2). Identificirane su promjene u OCT snimci koje mogu pretkazati razvoj GA-a. Te promjene uključuju prisutnost HRF-a iznad područja druža, slijeganje unutarnjeg nuklearnog sloja (INL, engl. *internal nuclear layer*) i vanjskog plexiformnog sloja (OPL, engl. *outer plexiform layer*) s razvojem hiporeflektivne, klinaste trake i pojačan signal transmisije ispod nivoa RPE-a. Ove anatomske promjene mogu biti korisne za otkrivanje pacijenata s tendencijom razvoja GA-a, koji su još u reverzibilnoj fazi te kao takvi pogodniji za intervenciju⁵⁰⁻⁵². OCT prikaz također omogućuje bolje razumijevanje podležćih patoloških mehanizama u AMD-a i GA-a koji mogu ukazati na nove biomarkere povezane s napredovanjem bolesti i inicirati nove ciljeve terapije u AMD-a¹².



Slika 2. Optička koherentna tomografija (OCT, engl. *optical coherence tomography*) – prikaz geografske atrofije

Fundus autofluorescencija (FAF)

FAF se trenutno smatra *zlatnim standardom* u praćenju progresije atrofičnih zona, ujedno pojedini autori sugeriraju da FAF može predvidjeti stopu progresije GA-a^{42,43}. FAF predstavlja akumulaciju lipofuscina u lizosomima stanica RPE-a, poteklih uglavnom od degradacije vanjskog segmenta fotoreceptora. Povišen FAF znak je razvoja GA-a^{43,53}. FAF je povišen u graničnoj zoni oko zone atrofije, a intenzitet korelira s proširenjem zone atrofije i redukcijom retinalne osjetljivosti, što se može detektirati fundus perimetrijom (slika 3)^{43,54}.

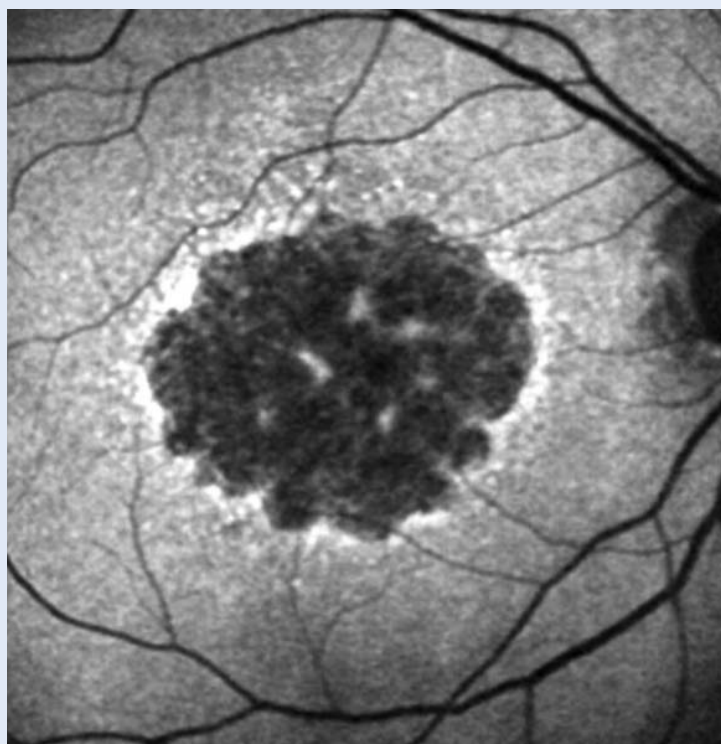
FAM-studijska grupa razvila je klasifikaciju za abnormalni FAF te razlikuje 5 primarnih fenotipova ovisno o prisutnosti povišene hiperautofluorescencije: 1) bez; 2) fokalna; 3) trakasta; 4) krpičasta; i 5) difuzna⁵⁵. Poremećaji u FAF-u imaju puno veću povezanost s progresijom atrofije od bilo kojeg drugog faktora rizika spomenutog u ranijim studijama⁵⁶.

Optička koherentna tomografija angiografija (OCTA)

OCTA je relativno nova neinvazivna dijagnostička tehnika koja može prikazati promjene u koroidalnoj vaskularnoj mreži u ranoj, intermedijarnoj i kasnoj fazi „suhog“ AMD-a^{57,58}. Pokazalo se da u ranim fazama bolesti koroidalni sloj pokazuje dramatične alteracije u sastavu s prevladavanjem stromalnog tkiva nad vaskularnom mrežom⁵⁷. Premda je ova tehnika tek u razvoju, OCTA obećava jer pruža istovremenu informaciju o funkcionalnim i strukturnim promjenama te se očekuje daljnje usavršavanje tog korisnog dijagnostičkog alata.

PREVENCIJA

Posljednjih je godina izrazito pojačan interes za utjecaj prehrane na zdravlje. Mnoga istraživanja pokazala su da sastojci prehrane mogu smanjiti incidenciju određenih bolesti, među njima i AMD. AREDS studija pokazala je da AREDS formula (dnevna doza od 80 mg cink-oksida, 2 mg bakarskog oksida, 15 mg β -karotena, 500 mg vitamina C i 400 IU vitamina E) značajno reducira rizik progresije AMD-a kod određene skupine pacijenata sa „suhim“ AMD-om²¹. Takav rezultat postignut je



Slika 3. Fundus autofluorescencija

kod pacijenata koji su u studiju ušli u kasnijim fazama bolesti, točnije za kategorije 3 i 4, pa sve do uznapredovalih formi, (25 % u 5 godina), dok je efekt na pacijente u početnim fazama nepoznat²¹. Pored toga AREDS Report No8 zaključuje da pacijenti s necentralnim GA-om također imaju koristi od uzimanja antioksidanata i cinka¹³.

Otkad je ustanovljena povećana incidencija karcinoma pluća kod pušača, iduća studija AREDS2 pokazala je da uklanjanje β -karotena ili smanjenje doze cinka u formuli nema utjecaja na progresiju u kasni stadij AMD-a^{59,60}. No, velika incidencija karcinoma pluća zabilježena je kod pacijenata koji su uzimali AREDS formulu u odnosu na one koji su uzimali AREDS2 formulu, poglavito kod prijašnjih pušača⁶⁰.

Sadašnje novo područje istraživanja predstavlja veza između vitaminskih dodataka prehrani i genetskog profila. Zasniva se na dokazima koji pokazuju da genetski profil pacijenta može utjecati na korist od uzimanja vitaminskih dodataka prehrani⁶¹. Rezultati ovog specifičnog područja istraživanja bit će dostupni do kraja tekuće godine.

Zaključno, postoji opće mišljenje da AREDS i AREDS2 formula imaju povoljan efekt uglavnom

zbog svog antioksidativnog djelovanja i da će kao takvi imati veliku ulogu u prevenciji progresije „suhog“ AMD-a kroz duži vremenski period.

LIJEČENJE – NOVIJI TERAPIJSKI PRISTUP

Kao što je ranije navedeno, do danas nema odobrenog efektivnog liječenja za sprječavanje pojave i progresije „suhog“ AMD-a odnosno GA-a^{10,29}. Premda je glavna meta koja potiče nastanak „suhog“ AMD-a i GA-a i dalje nepoznata, više studija ispituje potencijalne strategije ovisno u putevima i mjestima nastanka bolesti i ciljevima terapije kao što su:

1. Toksični produkti vidnog ciklusa (modulatori vidnog ciklusa)
2. Upala, aktivacija sustava komplementa (protuupalni lijekovi, inhibitori komplementa)
3. Akumulacija beta-amiloida (anti-amiloid beta lijekovi)
4. Oksidativni stres (antioksidanti i neuroprotektivni lijekovi)
5. Atrofija koriokapilarisa (pojačivači koroidalne perfuzije)
6. Gubitak RPE-a i fotoreceptora (terapija matičnim stanicama, neurotrofini)
7. Akumulacija lipida (antilipidni lijekovi)¹⁰.

Modulatori vidnog ciklusa i lipofuscin

Razlog za upotrebu modulatora vidnog ciklusa u liječenju GA-a je dokumentirani fototoksični i proinflamatorni efekt akumulacije lipofuscina na mjestu RPE atrofije kod pacijenata s GA-om⁶².

ALK-001 je modificirana molekula vitamina A koja usporava formaciju lipofuscina i RPE apoptozu. Inicijalno je dizajnirana za liječenje Stargardtove bolesti. Faza 1 studije dizajnirana je da ispita sigurnost i farmakokinetiku oralnih kapsula ALK-001 kod 40 zdravih volontera; još nemamo dostupne rezultate^{10,11}.

Fenretinide (Sirion Therapeutics, Tampa, FL, USA) je sintetski retinoid koji kompetitivno sprječava porast retinola u RPE s modulacijom vidnog ciklusa. Faza II kliničkog ispitivanja (NCT00429936) pokazuje da 100 mg i 300 mg dnevno Fenretinida ne smanjuje stopu rasta GA-a, ali ga pacijenti dobro podnose⁶³.

Emixustat (ACU-4489; Acucela, Seattle, WA, USA) je ne-retinoidni modulator vidnog ciklusa izome-

raze RPE 65 koji sprječava konverziju all-trans-retinola u 11-cis-retinalin u RPE s minimalnom akumulacijom lipofuscina. Faza IIa ispitivanja (NCT01002950) pokazuje biološki efekt u pacijenata s GA-om⁶⁴. Faza II/III studije (NCT01802866) je dovršena, ali nije pokazala zadovoljavajuće rezultate (liječenje u dozama od 2.5 mg, 5.0 mg i 10 mg dnevno nije u 24-mjesečnom ispitivanju pokazalo bitno bolje rezultate od placeba⁶⁵.

Protuupalni lijekovi

Postojanje kronične upale smatra se ključnim za AMD patogenezu^{66,67}.

Trenutno se istražuju kortikosteroidi zbog svog antiangiogenog i protuupalnog efekta.

Fluocinolone acetonide (Iluvien®; Alimera Sciences, Alpharetta, GA, USA) je sporo otpuštajući oblik fluokinolon acetona odobren za tretman dijabetičkog makularnog edema (DME, engl. *diabetic macular edema*) koji bi mogao usporiti progresiju GA-a. U Fazi II studije (NCT00695318) uključeno je 40 pacijenata s obostranim GA-om⁶⁷. Studija je dovršena, ali rezultati još nisu dostupni. Histopatološka identifikacija različitih kompleksa komplementa kod pacijenata s GA-om i prisutnost genskih varijacija za kodiranje proteina komplementa razjašnjavaju neke od novijih terapijskih strategija^{68,69}. Premda se više inhibitora sustava komplementa ispitivalo za liječenje GA-a, nijedan još nije odobren kao uspješan.

POT-4 (Potentia Pharmaceuticals, Louisville, KY, USA; ALcon, Hünenberg, Switzerland) je C3 inhibitor koji se daje intravitrealnom injekcijom čije djelovanje traje tijekom šest mjeseci. Faza I kliničkog ispitivanja (NCT00473928) dokazala je njegovu sigurnost, a faza II potrebna je da bi dokazala sigurnost i efikasnost primjene kod „suhog“ AMD-a⁷⁰.

ARC1905-avacincaptad pegol (Zimura®; Ophthotech Corp., Princeton, NJ, USA) je lijek koji za metu ima C5 komponentu komplementa te je dovršena Faza I istraživanja (NCT00950638)⁷¹. U planu je Faza II/III istraživanja¹¹.

Ecilizumab (Soliris®; Alexon Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA), još je jedan lijek koji cilja na C5 komponentu komplementa. COMPLETE studija nije pokazala redukciju progresije GA po upotrebi Ecilizumaba⁷².

Lampalizumab (FCFD4514S; Genentech/Roche, San Francisco, CA, USA) je humanizirano monoklonsko antitijelo koje cilja komplement faktor D u alternativnom putu aktivacije komplementa. Faza II kliničkog ispitivanja MAHALO-studija (NCT02288559) prva je studija koja je pokazala usporavanje rasta GA putem inhibicije komplementa (20.4 % je stopa redukcije zone GA u 18 mjeseci u usporedbi s placebom)⁷³. Nažalost, u Fazi III ispitivanja studijama CHROMA (NCT02247479) i SPECTRI (NCT02247531), najvećim dosadašnjim studijama, lampalizumab u dozi od 10 mg intravitrealno svaka četiri ili šest tjedana tijekom 48 tjedana nije reducirao povećanje GA-a u odnosu na placebo, točnije, zabilježeno je povećanje zone GA-a otprilike 2 mm² godišnje⁷⁴.

Sirolimus (Rapamycin®; MacuSight/Santen, Union City, CA, USA) je makrolidni imunosupresivni lijek s protuupalnom, antiangiogenom i antifibroznom aktivnošću. Dobro se podnosi, ali za sada nije pokazao efikasnost u terapiji „suhog“ AMD-a⁷⁵.

Glatiramer acetate (Copaxone®; Reva Pharmaceuticals, Kfar-Saba, Israel) proučavan je zbog svog imunomodulatornog efekta preko alteracije diferencijacije T-stanica u tretmanu GA-a. Faza I studije (NCT00541333) pokazuje redukciju područja s druzama kod pacijenata nakon tjednih potkožnih injekcija Glatiramera tijekom 12 tjedana⁷⁶. Faza II/III studije (NCT00466076) je pred završetkom⁷⁷.

RN6G (Pfizer, New York, NY, USA) i **GSK933776** (GlaxoSmithKline, Brentford, UK) humanizirana monoklonska antitijela koja djeluju na amiloid-beta i daju intravenskom injekcijom, odnosno intravenskom infuzijom proučavaju se u fazi II kliničkog ispitivanja (NCT01577381 i NCT01342926), pri čemu su rezultati za RN6G nezadovoljavajući nakon dovršetka studije, a rezultati za GSK933776 još nisu dostupni^{78,79}.

Neuroprotektivni lijekovi

U svrhu neuroprotekcije ispituju se dva lijeka: ciliarni neurotrofički faktor-501 (engl. *ciliary neurotrophic factor*; CNTF) i Brimonidin.

CNTF član je obitelji IL-6 citokina i pokazuje zaštitno djelovanje prema fotoreceptorima kod animalnih modela⁸⁰. Neurotech Pharmaceuticals (Cumberland, RI, USA) razvio je dobro podnošljivi

u intraokularnu enkapsuliranu staničnu tehnologiju (engl. *encapsulated cell technology*; ECT) koja u kombinaciji s CNTF-om u sporootpuštajućoj platformi (NT-501) otpušta lijek duže od godinu dana⁸¹. Faza II randomiziranog, dvostruko slijepog istraživanja (NCT00447954) ispitala je dvogodišnje rezultate NT-501 implantata kod pacijenata s GA-om i zabilježila obećavajuće rezultate⁸². 51 pacijent dobivao je visoku ili nisku dozu NT-501 implantata ili placebo. Zhang i suradnici pokazali su da stabilizacija vidne oštine ovisi o primijenje-

Danas su nam dostupne brojne nove dijagnostičke metode koje nam omogućavaju bolje praćenje morfoloških promjena mrežnice, RPE (engl. *retinal pigment epithelium*) i žilnice, kao i širenja područja atrofije.

noj dozi te je kod pacijenata koji su dobili visoku dozu zabilježen gubitak < 15 slova na ETDRS karti kod 96.3 % pacijenata, a kod onih s niskom dozom kod 83.3 % pacijenata, dok je kod onih s placebom tako bilo u 75 % pacijenata u 12-mjesečnom ispitivanju⁸³. Stabilizacija vidne oštine povezana je s povećanjem centralne debljine makule zabilježene OCT-om.

Brimonidin (Alphagan®), α-2 agonist, koji se koristi za liječenje glaukoma, također pokazuje neuroprotektivni učinak u animalnim modelima^{84,85}. Faza II multicentrične, dvostruko slijepo, randomizirane studije (NCT00658619) ispitala je efikasnost i sigurnost Brimonidina kao intravitrealnog biorazgradljivog implantata (Allergan, Irvine, CA, USA)⁸⁶. Ispitivane su promjene GA područja i BCVA (engl. *best corrected visual acuity*, najbolja korigirana vidna oština) kod 119 pacijenata s bilateralnim GA-om koji su liječeni s 200 ili 400 µg Brimonidina ili placebom svaka tri mjeseca tijekom razdoblja od 21 mjeseca. Rezultati nisu prikazali pouzdane podatke i zato je u tijeku drugo multicentrično istraživanje (NCT02087085)⁸⁷. Preliminarni rezultati pokazuju da se u 24 mjeseca ispitivanja povećalo GA područje u 311 ispitivanih očiju tretiranih s 400 µg Brimonidina i kod onih s placebom. Dovršetak studije očekuje se u ožujku 2019.

Antioksidanti

Učinak je opisan ranije u dijelu o dodacima prehrani vezano uz studije AREDS i AREDS2.

B-karoten, vitamini C i E te cink smanjuju progresiju AMD-a za 25 %.

Pojačala koroidalne perfuzije

Kod starijih pacijenata debljina žilnice je smanjena i zato novi cilj terapije kod „suhog“ AMD-a vodi do mogućnosti pojačanja koroidalnog protoka krvi⁸⁸. Koroidalna cirkulacija ima važnu ulogu u osiguravanju ishrane i odstranjenju otpadnih tvari mrežnice i RPE-a⁸⁹. Tekuća klinička istraživanja s tim ciljem ispituju određene vazodilatatore koji bi mogli pojačati koroidalni protok i usporiti progresiju „suhog“ AMD-a.

Alprostadi (Prostavasin[®], UCB Pharma, Berkshire, UK) pokazuje se superiornim placebo u fazi III multicentrične kontrolirane randomizirane studije (NCT00619229) kod pacijenata sa „suhim“ AMD-om^{90,91}. Pacijenti liječeni Alprostadiom pokazuju BCVA bolji od 0.94 reda u usporedbi s onima tretiranim placebo nakon tri mjeseca, a što se povećava na 1.51 red nakon 6 mjeseci. Preporučene su ipak studije s dužim rokom praćenja, kako bi se ispitali dugotrajni efekti i sigurnost.

MC-1101, novi vazodilatator ispitan malom pilot-studijom (NCT01922128), pokazuje sigurnost i dobru podnošljivost za topičku upotrebu te povećanje koroidalnog protoka krvi⁹². Lijek također pokazuje protuupalni i antioksidantni učinak. Sigurnost i efikasnost MC-1101 također ispituje tekuća randomizirana faza II/III istraživanja (NCT02127463) koje uključuje 60 pacijenata s blagom i umjerenom formom „suhog“ AMD-a⁹³.

Moxaverine, neselektivni inhibitor fosfodiesteraze pokazuje kontradiktorne rezultate u različitim studijama. Schmidl sa suradnicima izvješćuje da oralna administracija lijeka nije uspješna u pojačanju koroidalnog protoka, dok Resch i Pemp sa suradnicima pokazuju da intravenski primijenjen lijek povećava koroidalni protok u usporedbi s placebo⁹⁴⁻⁹⁶. Moguće je da su različiti rezultati uzrokovani načinom primjene, ali su svakako potrebna daljnja istraživanja za utvrđivanje učinkovitosti Moxaverina.

Sildenafil (Viagra[®]; Pfizer Inc, New York, NY, USA), poznati je vazodilatator čija je uloga u liječenju „suhog“ AMD-a još nejasna. Metelitsina sa suradnicima tvrdi da taj lijek nema učinka u poboljšanju

koroidalnog protoka u makuli kod pacijenata s AMD-om⁹⁷.

Terapija matičnim stanicama

Liječenje matičnim stanicama predstavlja obećavajući novi pristup u liječenju AMD-a. Budući da dosadnja istraživanja pokazuju da su RPE i fotoreceptori primarno pogođeni u GA-u, njihova transplantacija čini se kao zanimljiva terapijska opcija⁹⁸. Trenutno se vrše klinička ispitivanja humanih pluripotentnih matičnih stanica, embrionalnih (hESC, engl. *human embryonic stem cell*) ili induciranih (iPSC, engl. *induced pluripotent stem cell*) u liječenju AMD-a⁹⁹⁻¹⁰¹, no treba naglasiti da terapija matičnim stanicama zahtijeva dugotrajan i multidisciplinarn pristup. Postoji mnogo razloga za i protiv koji moraju biti analizirani u cilju punog razvoja tog novog i atraktivnog pristupa liječenju.

Modulatori lipida

U nekoliko studija pokazano je da su lipidi sastavni dio druze te da se akumuliraju unutar prostora makule¹⁰².

Barbosa sa suradnicima pokazuje da je upotreba **statina** statistički signifikantna u reduciranju pojave AMD-a kod pacijenata sa 68 i više godina¹⁰³, međutim, povezanost uzimanja statina i AMD-a ostaje kontroverzna, kao što pokazuje pregledni članak Cochrane baze podataka 2012, i do danas nije pronađena nijedna studija o GA-u s tim lijekom¹⁰⁴.

Tretman ispodpraznim laserom

Određene studije pokazale su mogućnost revitalizacije tkiva mrežnice ispodpraznim laserom, čak i kod dosad neizlječivih bolesti mrežnice, kao što je to retinopatija pigmentosa¹⁰⁵. Nekoliko je istraživanja u posljednje vrijeme pokazalo mogućnosti ispodpraznog lasera u indukciji regresije određenih fenotipova AMD-a kao što su retikularne pseudodruze (RPD, engl. *reticular pseudodrusen*), početni GA (nGA, engl. *nascent geographic atrophy*) i GA udružen s druzama (DAGA, engl. *drusen-associated geographic atrophy*). U tijeku je faza I-II pilot studije PASCAL-GA koju provode retinolozi bolnice San Raffaele iz Milana. Cilj PASCAL-GA protokola je utvrditi može li ispodprazni laser obnoviti funkciju RPE-a u očima s RPD-om i nGA-om pružajući zaštitu od razvoja proširenog GA-a¹⁰⁶.

Na našoj Klinici u Rijeci također koristimo oko godinu dana ispodprazni laser za pokušaj liječenja „suhog“ AMD-a te su prvi kratkoročni rezultati skromni, ali ohrabrujući, i zahtijevaju daljnje tretmane i praćenje. Izvjesno je da konzervativna i kirurška terapija nove generacije, uključujući ispodprazni laser, može imati uspjeha u smanjenju stadija AMD-a.

ZAKLJUČCI

GA, terminalna forma „suhog“ AMD-a, progresivna je bolest i za sada nema odobrenog lijeka. U tijeku je više studija s ciljem pronalaženja učinkovite terapije koja bi spriječila povećanje područja atrofije i omogućila da pacijenti izbjegniju razvoj teže forme bolesti te očuvaju što bolju vidnu funkciju. Moguće je da će se mnogi od testiranih lijekova pokazati neučinkoviti te će ih samo nekoliko postati dostupni u kliničkoj praksi.

U ovom članku usredotočili smo se na trenutne podatke o mogućim metodama terapije vođeni dosadašnjim saznanjima o čimbenicima koji bi mogli imati ključnu ulogu u razvoju i progresiji „suhog“ AMD-a, ali patogeneza same bolesti još je uvijek nedovoljno jasna. Buduće studije trebat će staviti fokus na razumijevanje svih mehanizama koji su povezani sa „suhim“ AMD-om i razviti i druge moguće terapijske pristupe.

Neki od ovdje spomenutih lijekova pokazali su potencijalnu učinkovitost u preliminarnim rezultatima i moguće je da će stvarno biti pogodni za liječenje „suhog“ AMD-a te se ranije pojaviti na tržištu. Najvažnije je, međutim, dokazati efikasnost i sigurnost lijeka dugotrajnim praćenjem. Tek nakon toga moći ćemo terapiju ponuditi našim pacijentima kako bi očuvali svoju vidnu funkciju.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Gangnon RE. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:539-49.
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TJ. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728-38.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119:571-80.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coskas G, Davis MD et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Macular Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiology Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
- Couch SM, Bakri SJ. Review of combination therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:114-20.
- Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:182-8.
- Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, Rodriguez FJ, Luna JD, Wu L. New treatment modalities for neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:514-9.
- Yerramothu P. New Therapies of Neovascular AMD-Beyond Anti-VEGFs. *Vision* 2018;2:31.
- Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic Atrophy: Clinical Features and Potential Therapeutic Approaches. *Ophthalmology* 2014;121:1079-91.
- Hanus J, Zhao F, Wang S. Current Therapeutic Development in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100:122-7.
- Sadda SR, Chakravarthy U, Birch DG, Staurengi G, Henry EC, Brittain C. Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1806-22.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.
- Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-51.
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973;90:206-17.
- Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, la Cour M. 14-year incidence progression and visual morbidity of age-related maculopathy: The Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2005;112:787-98.
- Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:85-93.e3.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration:

- Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
20. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, Alcohol Intake, Estrogen Use, and Age-related Macular Degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:79-87.
 21. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
 22. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The Association of Cardiovascular Disease with the Long-term Incidence of Age-Related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1273-80.
 23. Postel EA, Agarwal A, Caldwell J, Gallins P, Toth C, Schmidt S et al. Complement Factor H Increases Risk for Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1504-7.
 24. Despret DD, van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hofman A, Wright AF et al. Complement Component C3 and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:474-80.e2.
 25. Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, Chen H, Kaminoh Y, Jorgensen A et al. HTRA1 variant confers similar risk to Geographic Atrophy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cell Cycle* 2007;6:1122-5.
 26. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.
 27. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R et al. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1484-98.
 28. Klein ML, Ferris FL III, Armstrong J, Hwang TS, Chew EY, Bressler SB et al. Retinal Precursors and the Development of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1026-31.
 29. Pauleikhoff D, Spital G, Radermacher M, Brumm GA, Lommatzsch A, Bird AC. A Fluorescein and Indocyanine Green Angiographic Study of Choriocapillaris in Age-related Macular Disease. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1353-8.
 30. Kashani AH. Stem Cell Therapy in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:ORSFm1-9.
 31. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985;69:397-403.
 32. Marsiglia M, Boddu S, Bearely S, Xu L, Breaux BE Jr, Freund KB et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7362-9.
 33. Luttj G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35.
 34. McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, LuttjGA. Quantifying Changes in RPE and Choroidal Vasculature in Eyes with Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1986-93.
 35. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005;80:595-606.
 36. Curcio CA, Medeiros NE, Milican CL. Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1236-49.
 37. Kim SY, Sadda S, Humayun MS, de Juan E Jr, Melia BM, Green WR. Morphometric Analysis of the Macula in Eyes With Geographic Atrophy due to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2002;22:464-70.
 38. Holz FG, Schutt F, Kopitz J, Eldred GE, Kruse FE, Völcker HE et al. Inhibition of Lysosomal Degradative Functions in RPE Cells by a Retinoid Component of Lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:737-43.
 39. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
 40. Rózanowska M, Korytowski W, Rózanowski B, Skumatz C, Boulton M, Burke JM et al. Photoreactivity of Aged Human RPE Melanosomes: A Comparison with Lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2088-96.
 41. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A Role for Local Inflammation in the Formation of Drusen in the Aging Eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-31.
 42. Brader HS, Ying GS, Martin ER, Maguire MG; Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial-CAPT Research Group. New grading criteria allow for earlier detection of geographic atrophy in clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9218-25.
 43. Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1051-6.
 44. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, JungSH, Izatt JA, Toth CA. Photoreceptor layer thinning over drusen in eyes with age-related macular degeneration imaged in vivo with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:488-496.e2.
 45. Leuschen JN, Schuman SG, Winter KP, McCall MN, Wong WT, Chew EY et al. Spectral-domain optical coherence tomography characteristics of intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:140-50.
 46. Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA et al. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* 2013;120:1038-45.
 47. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Feuer WJ, Falcão M, Lujan BJ et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:679-86.
 48. Shuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. 2nd Edition. New Jersey: Slack Incorporated, 2004;235-67.
 49. Bearely S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. Spectral Domain Coherence Tomography Imaging of Geographic Atrophy Margins. *Ophthalmology* 2009;116:1762-9.
 50. Csaky KG. What Should We Be Measuring as a Geographic Atrophy Endpoint? Abstracts at Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Subspecialty Day Retina Sillabus. Las Vegas, 2015;154-6.
 51. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC et al. Optical coherence tomography-defined changes

- preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2415-22.
52. Ouyang Y, Heussen FM, Hariri A, Keane PA, Sadda SR. Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2656-65.
 53. Von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Disease Imaged with Laser scanning Ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:478-86.
 54. Schmitz-Valckenberg S, Bültmann S, Dreyhaupt J, Bindewald A, Holz FG, Rohrschneider K. Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4470-6.
 55. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89:874-8.
 56. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:463-72.
 57. Moulton EM, Waheed NK, Novais EA, Choi W, Lee B, Plover SB et al. Swept-source optical coherence tomography angiography reveals choriocapillaris alterations in eyes with nascent geographic atrophy and drusen-associated geographic atrophy. *Retina* 2016;36Suppl 1:2-11.
 58. Toto L, Borrelli E, Mastropasqua R, Di Antonio L, Doronzo E, Carpineto P et al. Association between outer retinal alterations and microvascular changes in intermediate stage age-related macular degeneration: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol* 2017;101:774-9.
 59. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1550-9.
 60. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
 61. Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv Nutr* 2011;2:497-510.
 62. Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 2002;33:611-9.
 63. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:498-507.
 64. Acucela Inc: Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACU-4429 in Subjects With Geographic Atrophy [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01002950>.
 65. Acucela Inc: Safety and Efficacy Assessment Treatment Trials of Emixustat Hydrochloride (SEATTLE) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802866>.
 66. Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, Allikmets R, Hageman GS. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol* 2010;128:349-58.
 67. Alimera Sciences: Fluocinolone Acetonide Intravitreal Inserts in Geographic Atrophy [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00695318>.
 68. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
 69. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-61.
 70. Potentia Pharmaceuticals, Inc: Safety of Intravitreal POT-4 Therapy for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (AsaP) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00473928>.
 71. Ophthotech Corporation: A Study of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Subjects With Dry Age-Related Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950638>.
 72. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014;121:693-701.
 73. Genentech, Inc: A Study of Lampalizumab Intravitreal Injections Administered Every Two Weeks or Every Four Weeks to Participants With Geographic Atrophy [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288559>.
 74. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A et al. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:666-77.
 75. Wong WT, Dresner S, Forooghian F, Glaser T, Doss L, Zhou M et al. Treatment of geographic atrophy with subconjunctival sirolimus: results of a phase I/II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2941-50.
 76. Landa G, Butovsky O, Shoshani J, Schwartz M, Pollack A. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2008;33:1011-3.
 77. Kaplan Medical Center: Copaxone in Age Related Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466076>.
 78. Pfizer: Efficacy, Safety And Tolerability Study Of RN6G In Subjects With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577381>.
 79. GlaxoSmithKline: Clinical Study to Investigate Safety and Efficacy of GSK933776 in Adult Patients With Geo-

- graphic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01342926>.
80. Tao W, Wen R, Goddard MB, Sherman SD, O'Rourke PJ, Stabila PF et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3292-8.
 81. Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7484-91.
 82. Neurotech Pharmaceuticals: A Study of an Encapsulated Cell Technology (ECT) Implant for Patients With Atrophic Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447954>.
 83. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albin TA et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:6241-5.
 84. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2849-55.
 85. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2003;48 Suppl 1:S47-51.
 86. Allergan: Safety and Efficacy of Brimonidine Intravitreal Implant in Patients With Geographic Atrophy Due to Age-related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658619>.
 87. Allergan: A Safety and Efficacy Study of Brimonidine Intravitreal Implant in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration (BEACON) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087085>.
 88. Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, Ying GS, Maguire MG. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1033-8.
 89. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:1-18.
 90. UCB Pharma: Alprostadil in Maculopathy Study (AIMS) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03252626>.
 91. Augustin AJ, Diehm C, Grieger F, Bentz J. Alprostadil infusion in patients with dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical trial. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:803-12.
 92. MacuCLEAR, Inc: Safety Study of a Topical Treatment for Dry Age Related Macular Degeneration [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601483>.
 93. MacuCLEAR, Inc: Phase II/III Study of the Efficacy and Safety of MacuCLEAR MC-1101 in Treating DryAge-Related Macular Degeneration (McCP2/3) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127463>.
 94. Schmidl D, Pemp B, Lasta M, Boltz A, Kaya S, Palkovits S et al. Effects of orally administered moxaverine on ocular blood flow in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:515-20.
 95. Resch H, Weigert G, Karl K, Pemp B, Garhofer G, Schmetterer L. Effect of systemic moxaverine on ocular blood flow in humans. *Acta Ophthalmol* 2009;87: 731-5.
 96. Pemp B, Garhofer G, Lasta M, Schmidl D, Woltz M, Schmetterer L. The effects of moxaverine on ocular blood flow in patients with age-related macular degeneration or primary open angle glaucoma and in healthy control subjects. *Acta Ophthalmol* 2012;90:139-45.
 97. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS. Effect of Viagra on the foveolar choroidal circulation of AMD patients. *Exp Eye Res* 2005;81:159-64.
 98. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012;33: 295-317.
 99. Carr AJ, Vugler AA, Hikita ST, Lawrence JM, Gias C, Chen LL et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS One* 2009;4:e8152.
 100. Cho MS, Kim SJ, Ku SY, Park JH, Lee H, Yoo DH et al. Generation of retinal pigment epithelial cells from human embryonic stem cell-derived spherical neural masses. *Stem Cell Res* 2012;9:101-9.
 101. Buchholz DE, Hikita ST, Rowland TJ, Friedrich AM, Hinman CR, Johnson LV et al. Derivation of functional retinal pigmented epithelium from induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2009;27:2427-34.
 102. Buschini E, Fea AM, Lavia CA, Nassisi M, Pignata G, Zola M et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015;9:563-74.
 103. Barbosa DT, Mendes TS, Cintron-Colon HR, Wang SY, Bhisitkul RB, Singh K et al. Age-related macular degeneration and protective effect of HMG Co-A reductase inhibitors (statins): results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Eye (Lond)* 2014;28:472-80.
 104. Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD006927.
 105. Luttrull JK. Improved retinal and visual function following panmacular subthreshold diode micropulse laser for retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 2018;32:1099-110.
 106. Querques G, Cicinelli MV, Rabiolo A, de Vitis L, Sacconi R, Querques L et al. Laser photocoagulation as treatment of non-exudative age-related macular degeneration: state-of-the-art and future perspectives. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:1-9.